

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin im
Radiologie-Zentrum der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. E.H. Graul
und der Chirurgischen Universitäts-Klinik Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

Isotopentechnische Untersuchungen zur möglichen
Inkorporation von Quecksilber bei permanenter
Desinfektion großflächiger Hautdefekte mit einer
organischen Quecksilberverbindung in Alkohol
bei Kaninchen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

Jürgen v. Schaumann-Werder
aus Ganzkow Krs. Belgard/Pommern

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin im
Radiologie-Zentrum der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. E. H. Graul
und der Chirurgischen Universitäts-Klinik Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

Isotopentechnische Untersuchungen zur möglichen
Inkorporation von Quecksilber bei permanenter
Desinfektion großflächiger Hautdefekte mit einer
organischen Quecksilberverbindung in Alkohol
bei Kaninchen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Jürgen v. Schaumann-Werder

aus Ganzkow Krs. Belgard/Pommern

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg a.d.Lahn am **23.1.1973**
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Humanmedizin

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. Schaumlöffel
Correferent: Priv. Doz. Dr. Koch

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERBLICK UND PROBLEMSTELLUNG	3
III. MATERIAL UND METHODIK	6
1. Radioaktiv markiertes Merfen	6
2. Tierexperimente	7
2.a Versuchsgruppe I	7
2.b Versuchsgruppe II	8
3. Probenaufbereitung und Aktivitätsbestimmung	9
4. Auswertung der Ergebnisse	10
IV. ERGEBNISSE	11
1. Versuchsgruppe I	11
2. Versuchsgruppe II	21
V. DISKUSSION	32
VI. ZUSAMMENFASSUNG	37
VII. LITERATURVERZEICHNIS	40



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

"Unter Desinfektion versteht man eine Maßnahme, die totes oder lebendes Material in einen Zustand versetzt, daß es nicht mehr infizieren kann" (DAB 7/DDR). Im allgemeinen wirken Desinfektionsmittel denaturierend auf Zellproteine. Ihre Wirksamkeit ist sowohl abhängig von der Bakterienart, wie auch vom Milieu, der Konzentration und der Einwirkungszeit. Desinfektionsmittel sollten auch in hoher Verdünnung gute Wirksamkeit sowie neben benetzender und Tiefenwirkung auch Hautverträglichkeit und neben Geruchlosigkeit vor allem Ungiftigkeit zeigen. Die z.Zt. im Gebrauch befindlichen Präparate gehören verschiedenen Stoffklassen an und werden in eiweißfällende (Alkohole, Formalin, Schwermetallsalze), ätzende und auflösende (Säuren und Laugen), oxydierende Mittel (Jod, Chlorpräparate etc.) und Mittel mit Tiefenwirkung auf Bakterienzellen (z.B. Phenol) unterschieden.

Eines der aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums am häufigsten verwendeten Präparate ist Merfen^{R x)} (Phenylquecksilberborat). Es findet sowohl in der Therapie von Hautinfektionen (1) Anwendung, wie auch als Desinfizienz bei offenen Wunden (2), in der desinfizierenden Operationsvorbereitung (8), der Sportmedizin (4) und in der Mykosebehandlung (5); weitere Merfenpräparate, wie z.B. Hydro-Merfen, bei Harnwegsinfektionen (6), in der Infektionsprophylaxe der Atemwege nach Endotrachealnarkosen (7) und für die Instrumentendesinfektion (3). Merfen-Tinktur wird in neuerer Zeit auch zur Dauerdesinfektion großflächiger Hautverletzungen und deren Umgebung, insbesondere bei Verbrennungswunden, verwendet (24,25,26).

x) Fa. Zyma-Blaes A.G., München

Merfen-Tinktur enthält 0,066 % Phenylhydrargyri boras (Phenylquecksilberborat) sowie 50 % Isopropyl-Alkohol und Aqua dest. Die Anwendung von Merfen-Tinktur bewirkt einen Doppeleffekt: primär die sofortige Desinfektionswirkung durch den hochprozentigen Alkohol- und sekundär eine Langzeitwirkung durch den Quecksilberanteil. Der durch die Verdunstung des Alkohols rasch nachlassende primär erreichte Effekt wird durch die wiederholte Anwendung der Merfen-Tinktur aufgrund der allmählichen Anreicherung von Quecksilber (Hg) auf der Haut und Nekrosenoberfläche zu einer permanenten Desinfektion stabilisiert. Bisher ist man davon ausgegangen, daß eine wesentliche Resorption von Hg durch eine Verbrennungsnekrose eigentlich nicht stattfinden kann, da die Nekrosenbezirke aus der Blutzirkulation ausgeschlossen sind und eine aktive Penetration von Hg durch eine solche Nekrosenplatte kaum vorstellbar ist. Eventuell auf der Verbrennungsfläche noch vorhandene vitale Zellen würden durch den gerbenden Effekt des 50 %igen Alkoholanteils in der Merfen-Tinktur bei der ersten Desinfektion ebenfalls sofort eine Nekrosebarriere gegen mögliches weiteres Vordringen von Hg bilden. Da Hg als toxisches Schwermetallion bei Inkorporation bekannterweise zu Schädigungen an Nieren, Leber und am Nervengewebe (11) führt, muß man daran denken, daß bei längerdauernder, wiederholter Hautdesinfektion mit quecksilberhaltigen Präparaten die Möglichkeit einer Resorption und damit eventuell Organschädigungen nicht ausgeschlossen werden können. Um dieser Frage nachzugehen und um eine Aussage über die mögliche Resorption von Hg machen zu können, führten wir entsprechende tierexperimentelle Untersuchungen durch.

Ein weiterer Grund, die Nützlichkeit des Hg in der Merfen-Tinktur zu überprüfen, bzw. seine relative Unschädlichkeit in Bezug auf Resorption zu beweisen, war das in jüngster Zeit immer wieder diskutierte Problem der Quecksilber-

toxizität hinsichtlich der Umweltverschmutzung durch Quecksilberabfallprodukte der Industrie und insbesondere die weltweite Verunreinigung der Gewässer (Quecksilberpollution, Quecksilberanreicherung in Fischen).

II. LITERATURÜBERBLICK UND PROBLEMSTELLUNG :

Wie Untersuchungen mit verschiedenen quecksilberhaltigen Präparaten gezeigt haben, kann ionisiertes Hg aus diesen Verbindungen nach intravenöser, cutaner, intramuskulärer und oraler Applikation freigesetzt und im Organismus nachgewiesen werden. ROTHSTEIN u. Mitarb. (9) fanden im Tierversuch mit Meerschweinchen nach intravenöser Applikation von ^{203}Hg -markiertem HgCl_2 eine Anreicherung von Hg vor allem in Nieren und Leber, weniger in der Haut. Noch 14 Tage nach der Applikation waren 85 - 90 % des im Körper retinierten Hg in den Nieren nachzuweisen. Bei Untersuchungen mit radioaktiv-markierten Substanzen an Meerschweinchen haben FRIBERG u. Mitarb. (10) einen wesentlichen Unterschied bei der Penetration (d.h. in die oberen Hautschichten) durch normale und vorbehandelte Haut zwischen organischen (Methyl-Hg-Dicyan-Diamid) und anorganischen (HgCl_2) Quecksilberverbindungen und eine wenn auch geringe Resorption (d.h. in den Kreislauf) festgestellt. Sie wiesen eine maximale Resorptionsrate von 6 % der aufgetragenen Menge durch die intakte Haut während eines Zeitraumes von 5 Stunden anhand kontinuierlicher Abnahme der Radioaktivität nach. Es ist bekannt, daß in vivo aus den Organomerkuriverbindungen langsam Quecksilberionen abgegeben werden, die sofort wieder mit Proteinen Komplexe bilden (HAUSCHILD u. Mitarb. (11)). Bei peroraler Zufuhr werden Sublimat schnell und Kalomel langsam resorbiert, was bei falscher Dosierung durch lange Verweildauer in den Mucosazellen des Darmes

schwerste Vergiftungen hervorrufen und einen Ileus bewirken kann.

Während einer Schmierkur mit ungt. Hydrarg. ciner. (= "Graue Salbe") (hier handelt es sich jedoch um ein Präparat mit ca. 33 % Hg !) steigt der Quecksilbergehalt des Harns bis auf 0,98 mg Hg/l in der 6. Woche der Therapie an, der Blutspiegel liegt dann zwischen 0,4 und 2 mg Hg/l. Geringe Mengen werden über Dickdarm, Speichel, Galle und Haut ausgeschieden, und es findet eine Speicherung in den Geweben, vorwiegend in den Nieren, möglicherweise aber auch im Retikuloendothel und in den Knochen statt.

Organische Quecksilberverbindungen, wie Salyrgan, werden teils unverdünnt, teils als Quecksilber-Cystein-Koppelungsprodukt im Verlaufe von 2 - 3 Tagen im Harn ausgeschieden. Über die Zellpermeabilität berichtet HAUSCHILD weiter, daß durch Quecksilberionen vorübergehend eine Hemmung der Zellpermeabilität z.B. an der Erythrozytenmembran auftritt. Für Salyrgan liegt die toxische Grenzdosis im Tierversuch (Kaninchen) bei 5 - 7 mg/kg Körpergewicht (KG). Die akut toxische Wirkung tritt für Menschen angeblich ein bei Quecksilberwerten im Blut über 2 - 3 mg Hg/l: peroral gegebenes Sublimat soll akut letal wirken bei Dosen zwischen 0,2 und 0,1 g. Mit chronischen Vergiftungen sei erst zu rechnen, wenn über längere Zeit täglich 5 mg Hg und mehr zur Resorption gelangen.

MØLLER (12) beziffert die tödliche Dosis von Sublimat auf 0,1 bis 0,3 g. Sublimatvergiftungen führen zu schweren Veränderungen des Blutbildes, zu Bluteindickungen, Exsikkose, Salzverlust und Erhöhung der Blutharnstoffkonzentration. Resorbiertes Hg verlasse rasch die Blutbahn und könne dann im gesamten Organismus nachgewiesen

werden. Größere Mengen fände man in den Nieren, und es könne lange dauern, bis das Hg ganz ausgeschieden sei.

Histologisch werden Veränderungen der Nieren durch Sublimat bis zur totalen cytoplasmatischen Eiweißdenaturierung beschrieben, wobei die geraden Segmente des proximalen Tubulus die gegen Hg empfindlichsten Teile des Nephrons zu sein scheinen, zu deren proteingebundenen SH-Gruppen die Quecksilberionen offenbar die größte Affinität besitzen (13, 14, 15, 16).

Weiter gelangen Quecksilberverbindungen als Radionuklide in der Isotopentechnik und der Nuklearmedizin in der Diagnostik von Nierenveränderungen und zur Darstellung von malignen Haut- und Hirntumoren zur Anwendung (17). Auch ermöglichen radioaktive Quecksilberisotope Einblicke in die pharmakodynamischen Eigenschaften der verschiedenen Quecksilberdiuretika, deren Wirkungsmechanismus, Verweildauer in den verschiedenen Geweben und Eliminierung, wie Versuche mit Mercuhydrin und Chlormerodrin ergeben haben (18, 19, 20). Hier wirkt jedoch weniger das in sehr geringer Dosis angewandte radioaktiv-markierte Hg, das aus seiner relativ stabilen Komplexbindung abgespalten und vor allem in den Nieren fixiert wird, schädigend, sondern die dadurch bedingte über längere Zeit einwirkende Gamma-Strahlung. Aufgrund der mit mehr als 40 Tagen hohen biologischen Halbwertszeit von im Organismus fixiertem Hg (21) ist man auch in diesem Anwendungsgebiet bestrebt, durch möglichst rasche Elimination des radioaktiven Hg Strahlenschädigungen gering zu halten.

Uns stellt sich daher die Frage, durch tierexperimentelle Untersuchungen sicherzustellen, ob bei der Therapie mit der so häufig angewendeten Merfen-Tinktur Schädigungen durch Quecksilberresorption auftreten.

Um diese Fragestellung zu bearbeiten, sollten unter Verwendung von radioaktiv markiertem Phenylquecksilberborat Versuche an Kaninchen durchgeführt werden. Die Markierung ermöglichte es, über längere Zeit sowohl den Verlauf der Quecksilber-Konzentration im Serum als auch der in Kot und Urin quantitativ zu messen, ohne den Aufwand und die relative Ungenauigkeit einer chemischen Analyse. Die Untersuchungen mit radioaktivem Hg erlaubten ferner, eine Organanalyse nach Tötung der Tiere vorzunehmen und quantitative Aussagen zu machen.

Die Untersuchungen sollten nachweisen, ob bei längerfristiger cutaner Anwendung von organischen Quecksilberverbindungen in alkoholischer Lösung bei der Applikation auf Haut- und Verbrennungsdefekten eine Resorption von Hg über die so desinfizierte Wundfläche stattfindet. Aus den Ergebnissen sollten Rückschlüsse gezogen werden, wie oft und wie lange eine solche Dauerdesinfektion schadlos durchgeführt werden kann.

III. MATERIAL UND METHODIK

III.1 Radioaktiv markiertes Merfen

Merfen-Tinktur ist eine Lösung von 0,066 % Phenylhydrargiboras, 50 % Isopropyl-Alkohol und Aqua dest. Zum Nachweis von resorbiertem Quecksilber (als Phenylquecksilberborat oder als freies Hg^{++}) wurden radiochemische Untersuchungen mit ^{203}Hg -markiertem Merfen durchgeführt. Die Markierung wurde durch Synthese von Phenylquecksilberborat unter Einsatz von ^{203}Hg im Radiochemical Centre Amersham, England, durchgeführt. Die spezifische Aktivität der Merfen- ^{203}Hg -Tinktur betrug 10 mCi ^{203}Hg /l, bzw. 660 mg Phenylquecksilberborat, bzw. 412 mg Hg. Die Kernumwandlung des ^{203}Hg erfolgte durch β -Zerfall ($E_{\text{max}} = 0,21 \text{ MeV}$).

mit einer γ -Strahlungskomponente ($E = 0,28 \text{ MeV}$) und einer Halbwertszeit von 47 Tagen. Im Verlauf der Untersuchungszeiten konnte papierchromatographisch radiolytische Zersetzung des Produktes nicht nachgewiesen werden.

III.2 Tierexperimente

III.2.a Versuchsgruppe I : -----

Als Versuchstiere verwendeten wir Kaninchen der Rasse Widder mit Körpergewichten zwischen 3,5 und 5,5 kg.

9 Tiere wurden in Stoffwechselkäfigen gehalten, wobei 6 Tiere gemeinsam in einem größeren Käfig - getrennt durch Holzwände - saßen, von denen Kot und Urin als gemeinsame Ausscheidung aller 6 Tiere fraktioniert gesammelt werden konnten. Die Nahrung der Tiere bestand aus Altromin-Standardfutter und Wasser; beides wurde täglich gegeben.

In Halothannarkose wurde diesen Tieren der ersten Untersuchungsserie ein Hautdefekt von ca. 10 % der Körperoberfläche ($= 65 \text{ cm}^2$) durch Excision des Felles bis auf die Fascie am Rücken gesetzt. Direkt im Anschluß an die Operation bepinselten wir die so entstandene Wundfläche mit 2 ml radioaktiver Merfen-Tinktur ($20 \text{ } \mu\text{Ci } ^{203}\text{Hg}$ bzw. $824 \text{ } \mu\text{g Hg}$). Diese Maßnahme wurde während der folgenden 13 Versuchstage jeweils morgens wiederholt. Die Auftragung mittels eines Pinsels wählten wir, um abzusichern, daß das gesamte Desinfektionsmittel verlustlos lediglich den Hautdefekt und nicht auch die gesunde Hautumgebung benetzte.

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes von 17 Tagen wurden die Tiere wie oben beschrieben gehalten, so daß eine Berührung untereinander nicht möglich war. Die von

den 6 im Großkäfig befindlichen Tieren täglich ausgeschiedenen Mengen an Kot und Urin bezogen wir als Mittelwerte mit in die Berechnung der anderen Tiere ein.

Am Operationstag wurde den Tieren 30, 60, 120 und 240 Minuten nach der ersten Applikation Blut aus der Ohrvene entnommen; weitere Blutentnahmen erfolgten dann regelmäßig an jedem folgenden 2. Versuchstag vor neuerlicher Applikation der radioaktiven Merfen-Tinktur. Die Berechnung des Gesamtblutvolumens vom Kaninchen wurde nach DUMAS (22) durchgeführt.

Kot und Urin sammelten wir über den gesamten Untersuchungszeitraum in 24-Stunden-Fraktionen. Merfen-Tinktur wurde 14 Tage lang täglich in oben beschriebener Weise appliziert. Nach 3 weiteren Tagen wurden die Tiere nach einer Herzpunktion durch Luftembolie getötet und sofort nach Öffnen der Halsschlagader ausgeblutet. Folgende Organe wurden entnommen, gewogen und bis zur Durchführung der radiochemischen Analyse tiefgefroren: Nieren, Leber, Milz, Lunge, Gehirn und Darm.

III.2.b Versuchsgruppe II :

In dieser Serie wurde 6 weiteren Kaninchen in Halothan-narkose ein Hautdefekt von ca. 10 cm^2 im Nackenbereich gesetzt, so daß die Tiere diesen Defekt nicht belecken konnten, was bei der ersten Versuchsserie wegen des ungleich größeren Felldefektes nicht sicher auszuschließen war. Zudem waren während der gesamten Versuchszeit die Hinterläufe der Kaninchen mit Fesseln fixiert, um ein Kratzen an den Wunden zu verhindern. Die gesetzten Wundflächen wurden im Anschluß an die Operation mit 1 ml radioaktiver Merfen-Tinktur ($10 \mu\text{Ci } ^{203}\text{Hg}$ bzw. $412 \mu\text{g Hg}$) bepinselt und diese Maßnahme ebenfalls während der folgenden 13 Versuchstage wiederholt. Die übrige

Versuchsanordnung behielten wir bei und töteten die Tiere am 17. Tag in der beschriebenen Weise. Auch von dieser Versuchsserie wurden die gleichen Organe entnommen und bis zur Probenaufbereitung tiefgefroren.

Die Tiere dieser letzten Serie wurden diesmal in Einzel-Stoffwechselkäfigen gehalten, so daß die Urin- und Stuhlportionen für jedes Tier getrennt einzeln aufgefangen werden konnten.

III.3 Probenaufbereitung und Aktivitätsbestimmung

Nach Wiegen der Einzelorgane wurden repräsentative Organteile homogenisiert (Ultraturrax) und aliquote Teile dieser Organhomogenate (durchschnittlich 1 g) in entsprechende Meßgläschen eingewogen. Nach den Blutentnahmen wurden jeweils 1 ml heparinisiertes Blut ebenfalls in Meßgläschen eingewogen und zur Aktivitätsbestimmung gebracht. Vom Sammelurin wurde nach Spülen der Käfige mit Wasser das tägliche Volumen bestimmt und jeweils 1 ml in Meßgläschen einpipettiert. Der Kot wurde luftgetrocknet und mit einem Mixer (Star-Mix-Mühle) homogenisiert. Aliquote Teile dieses so gemixten Kotes wurden zur Messung der Aktivität in Probengläschen eingewogen (im Durchschnitt 0,5 g). Die Untersuchungen erfolgten mit jeweils zwei Parallelbestimmungen.

Die Radioaktivitätsbestimmung erfolgte mit einem Bohrloch-scintillationsmeßplatz mit einem automatischen Probenwechsler (Fa. Tracerlab). Die Meßeffektivität für ^{203}Hg lag bei ca. 50 %, was bedeutet, daß die untere Nachweisgrenze bei entsprechenden Meßzeiten und 100 Ipm (Impulse pro Minute) über dem Nullwert etwa $4,1 \times 10^{-3}$ $\mu\text{g Hg}$ betrug. Um die täglich mit der Merfen-Tinktur applizierte Radioaktivitätsdosis zu ermitteln, bedienten wir uns bei der Messung der Methode der geometrischen Abschwächung. Das zur Applikation vorgesehene Volumen an Merfen-Tinktur

von 2 bzw. 1 ml wurde in eine 2 ml-Einmalspritze aufgezogen und diese Spritze in einem konstanten Abstand von ca. 20 cm über dem Scintillationskristall in der Bleiabschirmung eingehängt und fixiert. Zur Bestimmung des geometrischen Abschwächungsfaktors wurden entsprechende Standardreihen angesetzt, wobei 2 bzw. 1 ml einer verdünnten ^{203}Hg -Merfen-Lösung sowohl in der Spritze im fixierten Abstand, als auch im Meßgläschen direkt im Bohrloch gemessen wurden. Aus der Division der direkt im Bohrloch gemessenen Aktivität und der Aktivität der bei geometrischer Abschwächung gemessenen Radioaktivität in der Spritze wurde der Geometriefaktor zu 328,01 ($\pm 12,8$) errechnet.

III.4 Auswertung der Ergebnisse

Nach Umrechnung der Meßergebnisse in spezifische Aktivitäten (Ipm/g bzw. ml) wurden die den einzelnen Organen auf die spezifischen Konzentrationen pro 1 Vollblut und den 24-Stunden-Ausscheidungsfraktionen zuzuordnenden Impulsraten errechnet. Bei der Bestimmung des Gesamtblutvolumens legten wir ein Blutvolumen von 65 - 75 ml/kg KG zugrunde (22). Die physikalische Halbwertszeit des ^{203}Hg berücksichtigten wir entsprechend durch Korrektur der gemessenen Impulsraten auf die Werte am ersten Tag der Applikation

$$(n_0 = \frac{n_t \times e^{-0,693 \times t}}{T})$$

(n_0 bedeutet den auf den 1. Versuchstag korrigierten jeweiligen Meßwert.) Aus der applizierten Merfen-Tinktur berechneten wir aufgrund der spezifischen Aktivität die Konzentrationen ($\mu\text{g Hg/g}$ bzw. ml) in Organen und Ausscheidungen, ferner die Gesamtkonzentrationen an Hg in den analysierten Organen und den 24-Stunden-Sammelfraktionen der Ausscheidungen mit Urin und Kot. Um die unterschiedlichen Körpergewichte der Versuchstiere bei glei-

cher Dosierung auszugleichen, errechneten wir aus spezifischen Aktivitäten (Ipm/g bzw. ml) und der Dosis (Ipm) die relative spezifische Konzentration in Prozent.

(Formel: $\frac{\text{spez. Akt. (Ipm/g oder ml)} \times \text{KG (g)} \times 100}{\text{Dosis (Ipm)}} \text{)}$

100 % relativer spezifischer Aktivität (spez. Akt.) entsprechen der pro g Tier applizierten Dosis an Phenylquecksilberborat bzw. Hg. Aus den Radioaktivitäten der täglichen Sammelfractionen von Urin und Kot wurden die in Prozent der Dosis ausgeschiedenen Mengen an Hg errechnet, wobei die Aktivitätsdosis für die einzelnen Tage entsprechend aufsummiert wurde. Aus den Ergebnissen der Analysen der Einzeltiere wurden die Mittelwerte, der mittlere Fehler des Einzelwertes und des Mittelwertes errechnet.⁴⁾ Die Berechnung der Fehler erfolgte nach den Formeln: mittlerer Fehler des Einzelwertes

$$G = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n - 1}}$$

mittlerer Fehler des Mittelwertes

$$G' = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n (n-1)}},$$

wobei x für die Abweichung des Einzelwertes zum Mittelwert steht und n die Zahl der Einzelmeßwerte angibt.

IV. ERGEBNISSE

IV.1 Versuchsgruppe I :

Die Ergebnisse unserer radiochemischen Analysen im Vollblut der Kaninchen sind in $\mu\text{g Hg}$ in Tabelle 1 wiedergegeben und in Abbildung 1 graphisch dargestellt. Die Analysenergebnisse zu verschiedenen Zeiten nach Applikation am

⁴⁾ Die Signifikanz von Correlationen erfolgte mit dem t-Test nach Student.

ersten Versuchstag zeigen den Anstieg der spezifischen Quecksilberkonzentration zu einem hohen Maximum von 81,2 $\mu\text{g Hg/l}$ Blut 2 Stunden p.a. Dieser Maximalwert liegt ca. 7-fach höher als die nach 1 bzw. 4 Stunden p.a. gemessenen Konzentrationswerte. Über den gesamten Versuchszeitraum zeigte die spezifische Quecksilberkonzentration im Blut mit Werten von 10,12 $\mu\text{g/l}$ bis zu einem Maximum am 13. Versuchstag von 32,98 $\mu\text{g Hg/l}$ einen kontinuierlichen Anstieg. Die Blutentnahmen erfolgten an jedem 2. Versuchstag vor Applikation der markierten Merfen-Tinktur. Vom 13. zum 17. Versuchstag (21,453 $\mu\text{g Hg/l}$) fällt die spezifische Blutkonzentration ab, nachdem die Therapie am 14. Tag abgesetzt worden war. Der kontinuierliche Anstieg in der Blutkonzentration vom 7. gegen den 14. Tag, der statistisch gesichert ist ($p < 0,001$), läßt auf eine relativ hohe Quecksilber-Resorption und damit auf eine Anreicherung in kritischen Organen und Körpergeweben schließen.

Tage	$\mu\text{g Hg/l}$ Blut	$\pm G$	$\pm G'$	'
1.	10,124	0,0094	0,0031	
3.	14,779	1,353	0,451	
5.	18,989	2,731	0,190	
7.	15,012	2,680	0,893	
9.	18,066	2,431	0,810	
11.	24,31	3,499	1,166	
13.	32,980	3,063	1,021	
17.	21,453	4,031	1,343	

Tabelle 1 : Spezifische Konzentrationen an Hg pro 1 Vollblut beim Kaninchen ($n = 9$) vor täglicher Applikation von 2 ml Merfen-Tinktur (= 824 $\mu\text{g Hg}$) auf 60 cm^2 Wundfläche

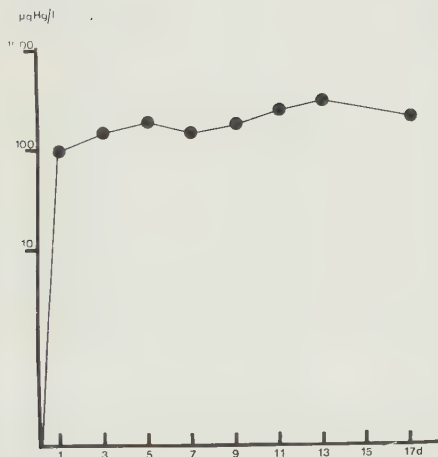


Abbildung 1 : Spezifische Konzentrationen an Quecksilber ($\mu\text{g/l}$) im Blut von Kaninchen ($n = 9$) bei täglicher Bepinselung einer gesetzten Wundfläche (60 cm^2) mit 2 ml Merfen-Tinktur ($824 \mu\text{g Hg}$). Die Blutentnahme erfolgte vor der jeweiligen Merfen-Behandlung

Die Ergebnisse der Urin- und Kotanalysen sind in Tabelle 2 aufgeführt und in den Abbildungen 2 - 4 graphisch dargestellt. Die Konzentrationen an Hg in den täglich ausgeschiedenen Urinmengen sind der Abbildung 2 und Tabelle 2 zu entnehmen. Man erkennt hier trotz der schwankenden Verlaufskurve einen besonders steilen Abfall am 7. Tag (3,221 μ g Hg), insgesamt jedoch einen Anstieg der Quecksilberkonzentration bis zum 16. Versuchstag (14,987 μ g Hg) mit anschließendem Konzentrationsabfall.

Die täglichen Quecksilberkonzentrationen in den Kot-Sammelfraktionen (vgl. Abbildung 3 und Tabelle 2) zeigen nach steilem Anstieg bis zum 7. Tag (96,455 μ g Hg) einen Abfall und ab dem 10. Tag (122,476 μ g Hg) eine wiederum stark ansteigende Tendenz mit einem auffälligen Maximum am 14. Tag (188,428 μ g Hg) und anschließendem deutlichem Konzentrationsabfall in den 24-Stunden-Sammelfraktionen.

Die Ausscheidungswerte bei Urin und Kot schwanken stark, lassen jedoch, wie aus den aus Abbildung 2 und 3 hervorgehenden Mittelwertskurven zu ersehen ist, eine ansteigende Tendenz erkennen. Eine statistische Absicherung der variierenden Tagesausscheidungsraten war nicht möglich. Eine Erklärung dieser unterschiedlichen Ausscheidungsraten könnte in der erschwerten Sammlung von Urin und Kot in dem großen gemeinsamen Stoffwechselkäfig der 6 Tiere zu suchen sein.

Tage	Konz. an Hg in μ g	$\pm \sigma$	$\pm \sigma'$	% von Dosis
0 - 1	9,395	5,646	1,882	1,139
1 - 2	7,250	2,151	0,717	1,5784
2 - 3	7,505	4,847	1,615	1,8814
3 - 4	12,239	2,857	0,952	2,2544
4 - 5	11,025	4,301	1,433	2,5216
5 - 6	9,060	3,921	1,307	2,7034
6 - 7	3,221	1,145	0,382	2,7089
7 - 8	14,878	6,186	2,062	2,9343
8 - 9	11,220	3,763	1,254	3,0853
9 - 10	8,796	2,948	0,982	3,1918
10 - 11	10,031	2,024	0,674	3,3023
11 - 12	13,352	7,049	2,349	3,471
12 - 13	9,128	3,422	1,140	3,5263
13 - 14	14,207	6,722	2,240	3,6492
14 - 15	13,150	8,685	2,895	3,7629
15 - 16	14,987	6,476	2,158	3,8926
16 - 17	6,207	4,403	1,467	3,9463
0 - 17	144,78		25,25	

Tabelle 2 : Ausscheidung an Hg in 24-Stunden-Urin-Sammelfractionen bei täglicher Applikation über 14 Tage von 2 ml Merfen-Tinktur (= 824 μ g Hg) bei Kaninchen (n = 9) auf 60 cm² Wundfläche

Tage	Konz. an Hg in μg	$\pm \sigma$	$\pm \sigma'$	% von Dosis
0 - 1	14,6	5,829	1,943	1,771
1 - 2	37,733	11,214	3,738	4,0575
2 - 3	62,577	6,98	2,326	6,5856
3 - 4	84,711	16,859	5,616	9,152
4 - 5	87,377	16,09	5,363	11,27
5 - 6	96,647	29,784	9,928	13,2205
6 - 7	96,455	11,384	3,794	14,7906
7 - 8	45,788	10,102	3,367	15,4847
8 - 9	96,355	10,958	3,652	16,7822
9 - 10	122,476	26,601	8,867	18,2664
10 - 11	95,055	18,951	6,317	19,3136
11 - 12	150,977	75,484	25,161	20,834
12 - 13	177,644	69,722	23,24	22,4945
13 - 14	188,428	80,150	26,716	23,6813
14 - 15	137,089	22,18	7,393	25,1947
15 - 16	174,817	68,948	22,982	26,0689
16 - 17	101,000	55,843	18,614	26,6173
0 - 17	1839,07		34,99	

Ausscheidung an Hg in 24-Stunden-Kot-Sammelfraktionen bei täglicher Applikation über 14 Tage von 2 ml Merfen-Tinktur (= 824 μg Hg) bei Kaninchen (n = 9) auf 60 cm² Wundfläche

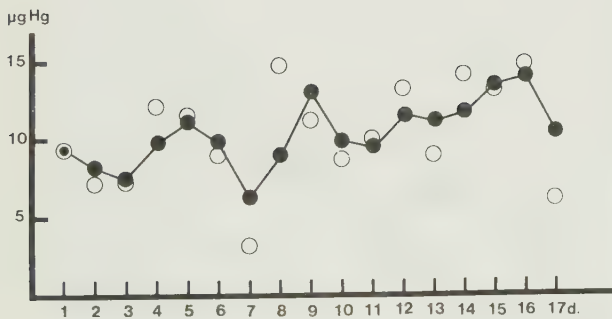


Abbildung 2 : Konzentrationen an Quecksilber in den täglichen Urinausscheidungen von Kaninchen (n = 9) bei 14-tägiger Applikation von je 2 ml Merfen-Tinktur (824 µg Hg) auf eine 60 cm² große Wundfläche

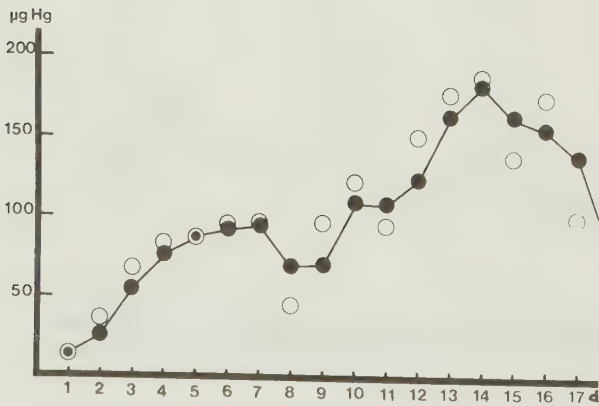


Abbildung 3 : Konzentrationen an Quecksilber in den täglichen Kotausscheidungen von Kaninchen ($n = 9$) bei 14-tägiger Applikation von je 2 ml Merfen-Tinktur ($824 \mu\text{g Hg}$) auf eine 60 cm^2 große Wundfläche

Aufgrund unserer Untersuchungen zeigt sich, daß in den 17 Tagen des Versuches 1,25 % der applizierten Dosis an Hg über die Nieren ausgeschieden wurde, über den Kot jedoch mit 15,92 % erheblich mehr. Auffällig sind auch die besonders am 13. und 14. Tag auftretenden Maximalwerte (Urin: 14,207 μ g Hg; Kot: 188,428 μ g Hg). Diese Werte sind gegen den 7. Tag statistisch abgesichert (Urin: $p < 0,001$; Kot: $p < 0,01$). Es wurde damit im Mittel bei 9 im Versuch befindlichen Tieren von der gesamten in 14 Tagen applizierten Dosis Phenylquecksilberborat (11,55 mg Hg) insgesamt ca. 17,5 % über Kot und Urin ausgeschieden. Nach Absetzen der Therapie zeigte sich ein deutliches Absinken der täglichen Ausscheidungsrate an Hg, wobei sich jedoch die Ausscheidungsrate am 17. Tag gegen den Maximalwert am 14. Tag statistisch nicht absichern läßt. Es darf erwartet werden, daß auch im weiteren zeitlichen Verlauf die Elimination von resorbiertem Hg im Organismus zu extrem niedrigen Werten führt. Das bedeutet, daß die restliche Quecksilberdosis, die nicht ausgeschieden wurde, entweder im Organismus selbst gebunden bzw. angereichert wurde oder sich aber - was wahrscheinlicher ist - zu einem erheblichen Teil noch auf der Wundoberfläche befindet.

Wie aus dem Verlauf der Summationskurve der Ausscheidungen von Urin und Kot (Abbildung 4) hervorgeht, zeigt sich auch hier deutlich die höhere Ausscheidung von Hg über den Kot gegenüber dem Urin. Die tägliche Ausscheidungsmenge ist konstant, jedoch wird die Tendenz einer vermehrten Ausscheidung um den 13. bzw. 14. Tag deutlich.

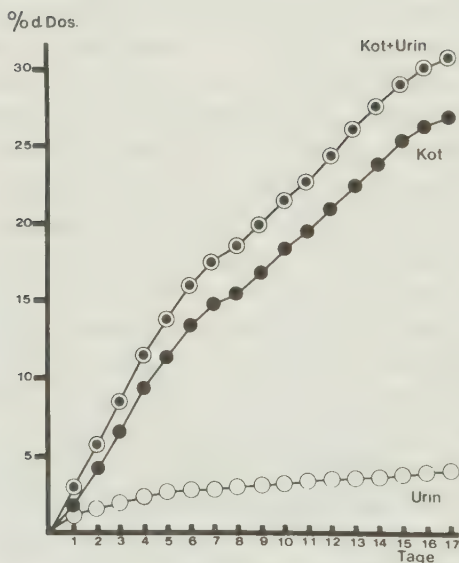


Abbildung 4 : Summation der von Kaninchen (n = 9) über den Urin, den Kot und insgesamt ausgeschiedenen Menge an Quecksilber in Prozent der jeweils applizierten Dosis (täglich 824 μ g Hg in 2 ml Merfen-Tinktur auf 60 cm² Wundfläche)

Abbildung 5 zeigt die spezifischen Konzentrationen von Hg der analysierten Organe nach Tötung der Tiere am 17. Versuchstag in Prozent relativer spezifischer Konzentration (100 % = 4,59 μ g Hg/g Organ bzw. ml). Mit 578,45 % zeigen die Nieren die höchste spezifische Quecksilberkonzentration aller Organe, gefolgt von der

Leber mit 62,44 %. Die spezifischen Quecksilberkonzentrationen der übrigen analysierten Organe liegen zwischen 3,5 und 1,8 %, was aber bedeutet, daß die spezifischen Konzentrationen dieser Organe 1,5- bis 413-fach höher liegen als die im Blut. Man kann aufgrund der hohen Quecksilberanreicherung eindeutig erkennen, daß Nieren und Leber die kritischen Organe sind.

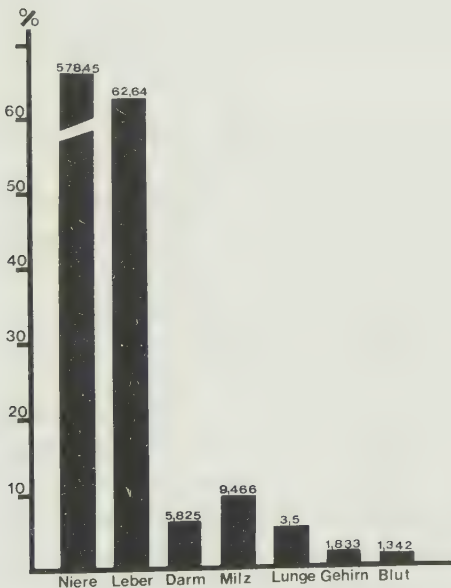


Abbildung 5: Spezifische Konzentration in Prozent relativer spezifischer Aktivität (100 % = 4,59 μg Hg / g bzw. ml) in verschiedenen Organen des Kaninchens 3 Tage nach Absetzen einer 14-tägigen Merfen-Behandlung (täglich 824 μg Hg in 2 ml Merfen-Tinktur auf 60 cm² Wundfläche) (Mittelwerte von 9 Tieren).

Die Berechnung der Gesamtkonzentration in den analysierten Organen führt zu folgenden Ergebnissen (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) :

Nieren	316,36 $\pm$ 21,19	/ug Hg
Leber	125,31 $\pm$ 14,66	" "
Milz	1,81 $\pm$ 0,24	" "
Darm	32,79 $\pm$ 10,65	" "
Lunge	3,28 $\pm$ 0,58	" "
Gehirn	0,40 $\pm$ 0,06	" "
Blut (gesamt)	7,49 $\pm$ 1,34	" "
Kot	1839,07 $\pm$ 34,99	" "
Urin	144,78 $\pm$ 25,25	" "

Aus den Konzentrationen der analysierten Organe und den in den Ausscheidungen nachgewiesenen Mengen an Hg errechnet sich, daß ca. 24 % der auf der Wundfläche in Form von alkoholischer Merfen-Tinktur aufgetragenen Dosis an Hg resorbiert wurde. Berücksichtigt man die vorwiegend über den Kot ausgeschiedene Quecksilberrate (ca. 17,5 % der applizierten Dosis), so ergibt sich, daß ca. 7 % der Dosis an Hg in den Organen, vorwiegend in Nieren und Leber, angereichert wurde. Ca. 6,5 % der applizierten Dosis müßten sich demnach noch in der Skelettmuskulatur, den Knochen und den übrigen, nicht untersuchten Geweben befinden. Diese Werte gründen auf der Annahme, daß die Quecksilberkonzentration dieser nicht analysierten Gewebe mindestens der des Blutes entsprechen müßte.

IV.2 Versuchsgruppe II :

Wie in Versuch I wurden auch in Versuch II die Analyseergebnisse in Tabellen und Abbildungen zusammengestellt.

Die Ergebnisse der Blutanalysen sind in Tabelle 3 wiedergegeben und in Abbildung 6 graphisch dargestellt. Die Ergebnisse zu verschiedenen Zeiten nach Applikation am

1. Versuchstag zeigen einen Anstieg der spezifischen Quecksilberkonzentration zu einem relativ hohen Maximum von 12,6 $\mu\text{g Hg} / 1 \text{ Blut}$ 2 Stunden p. a. Dieser Wert liegt ca. 15-fach höher als die 1 bzw. 4 Stunden p. a. gemessenen Konzentrationswerte. Über den gesamten Versuchszeitraum zeigt die Quecksilberkonzentration im Blut praktisch gleiche Größenordnungen. Auch hier muß darauf hingewiesen werden, daß die Blutentnahmen an jedem 2. Versuchstag vor Applikation der ^{203}Hg -markierten Merfen-Tinktur erfolgten. Vom 13. Tag (5,779 $\mu\text{g Hg}/1 \text{ Blut}$) bis zum 17. Tag (5,144 $\mu\text{g Hg}/1$) fällt die spezifische Konzentration nur ganz leicht ab, obwohl am 14. Tag die Therapie abgesetzt wurde.

Tage	$\mu\text{g Hg}/ 1 \text{ Blut}$	$\pm \sigma$	$\pm \sigma'$
1.	12,635	2,207	0,901
3.	4,552	0,697	0,284
5.	4,997	0,526	0,215
7.	7,043	0,583	0,238
9.	6,592	0,669	0,273
11.	6,187	1,029	0,420
13.	5,779	1,046	0,427
17.	5,144	0,746	0,304

Tabelle 3 : Spezifische Konzentrationen an Hg pro 1 Vollblut beim Kaninchen (n = 6) vor täglicher Applikation von 1 ml Merfen-Tinktur (= 412 $\mu\text{g Hg}$) auf 10 cm² Wundfläche

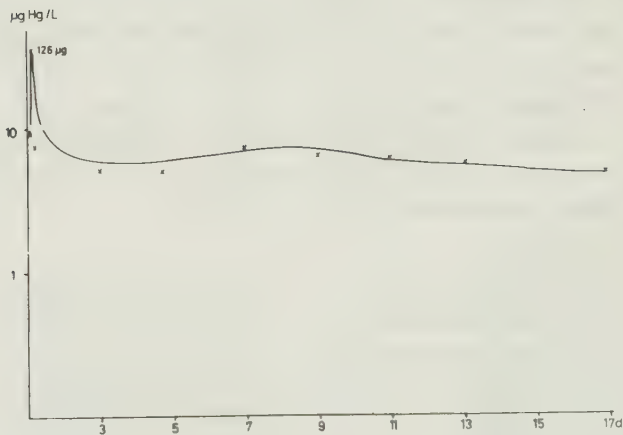


Abbildung 6 : Spezifische Konzentrationen an Quecksilber ($\mu\text{g/l}$) im Blut von Kaninchen ($n = 6$) bei täglicher Bepinselung einer gesetzten Wundfläche (10 cm^2) mit 1 ml Merfen-Tinktur ($412\mu\text{g}$). Die Blutentnahmen erfolgten vor der jeweiligen Merfen-Behandlung

Die Ergebnisse der Urin- und Kotanalysen sind in Tabelle 4 wiedergegeben und in Abbildung 7 - 9 graphisch dargestellt. Die Quecksilberkonzentrationen in den einzelnen Urin-Sammelfraktionen sind der Abbildung 7 zu entnehmen. Bis zum 4. Tag zeigt sich ein Anstieg der Quecksilberkonzentrationen in den täglichen Sammelfraktionen ($8,975\mu\text{g Hg}$), im weiteren Verlauf bewegen sich die Quecksilberkonzentra-

tionen bis zum 10. Tag (9,925 $\mu\text{g Hg}$) praktisch in gleicher Größenordnung. Nach einem auffälligen Anstieg bis zu einem Maximum am 13. Tag (16,827 $\mu\text{g Hg}$) fällt die Konzentration, besonders nach Absetzen der Therapie am 14. Tag, deutlich ab. Trotz einer gewissen Streuung der Einzelwerte zeigen die Unterschiede zwischen den Quecksilberkonzentrationen in den Fraktionen der am 10. Tag (9,925 $\mu\text{g Hg}$) und am 15. Tag (6,157 $\mu\text{g Hg}$) zu der am 13. Tag (16,827 $\mu\text{g Hg}$) gemessenen Werte biologische Signifikanz ($p < 0,002$).

Die Quecksilberkonzentrationen in den täglichen Kot-Sammelproben (Abbildung 8) zeigen einen nahezu parallelen Verlauf zu den Ergebnissen der Urinanalysen. Auch hier steigen die Konzentrationen bis zum 4. Tag an (43,226 $\mu\text{g Hg}$) und bleiben in den folgenden Fraktionen bis zum 10. Tag (28,95 $\mu\text{g Hg}$) fast konstant. Der hier folgende Anstieg bis zum Maximum am 13. Tag (173,45 $\mu\text{g Hg}$) ist wesentlich ausgeprägter als im Urin, und die Unterschiede zwischen den am 10. Tag (28,951 $\mu\text{g Hg}$) und am 15. Tag (33,493 $\mu\text{g Hg}$) gegenüber dem Maximum am 13. Tag (173,45 $\mu\text{g Hg}$) gemessenen Konzentrationen sind statistisch durch den mittleren Fehler des Einzelwertes gesichert und biologisch hoch signifikant ($p = 0,001$). Der Abfall der Quecksilberkonzentrationen in den Kot-Sammelproben nach Absetzen der Therapie verläuft deutlich langsamer als der der Urinfraktionen, und am 17. Tag (55,836 $\mu\text{g Hg}$) zeigte sich in der Ausscheidungsfraktion eine höhere Quecksilberkonzentration, als sie in den Fraktionen vom 4. - 10. Tag zu beobachten war ($p = 0,001$). Die Streuung der Einzelwerte der Kot-Sammelproben der 6 Versuchstiere liegen wesentlich niedriger als die der entsprechenden Urinwerte, die Quecksilberkonzentrationen in den einzelnen Fraktionen im Kot ca. 4- bis 5-fach höher als in den entsprechenden Urinfraktionen.

Tage	Konz. an Hg in μg	$\pm$ σ	$\pm$ σ'	% von Dosis
0 - 1	3,691	1,6571	0,6765	1,66
1 - 2	3,912	2,085	0,589	2,1336
2 - 3	7,589	2,8979	1,183	2,7466
3 - 4	8,975	4,206	1,717	3,3552
4 - 5	10,808	4,068	1,66	3,8787
5 - 6	9,815	4,328	1,767	4,2898
6 - 7	9,188	2,255	0,92	4,6074
7 - 8	8,905	4,423	1,806	4,8685
8 - 9	10,631	4,389	1,791	5,1543
9 - 10	9,925	4,059	1,657	5,5603
10 - 11	14,126	4,702	2,351	5,9708
11 - 12	16,226	6,706	2,738	6,1985
12 - 13	16,827	4,7844	2,392	6,5122
13 - 14	11,966	3,461	1,413	6,7202
14 - 15	6,157	2,741	1,119	6,8269
15 - 16	4,988	4,2097	1,718	6,9139
16 - 17	3,719	2,42	1,397	6,9779
0 - 17	148,3		32,8	

Tabelle 4 : Ausscheidungen an Hg in 24-Stunden-Urin-Sammelfraktionen bei täglicher Applikation über 14 Tage von 1 ml Merfen-Tinktur (= $412 \mu\text{g Hg}$) bei Kaninchen (n = 6) auf 10 cm^2 Wundfläche

Tage	Konz. an Hg in μg	$\pm G$	$\pm G'$	% von Dosis
0 - 1	17,742	3,724	1,52	4,2866
1 - 2	9,435	2,970	1,212	5,4286
2 - 3	29,299	4,714	1,924	7,7426
3 - 4	43,226	6,033	3,483	10,5286
4 - 5	18,255	4,227	1,890	11,4116
5 - 6	26,857	4,598	2,655	12,4966
6 - 7	38,652	4,123	2,061	13,8336
7 - 8	31,712	2,713	1,919	14,7946
8 - 9	38,555	3,047	1,362	15,8326
9 - 10	28,951	2,623	1,514	16,6754
10 - 11	41,293	5,949	2,429	17,5834
11 - 12	35,571	3,967	1,983	18,302
12 - 13	173,45	5,417	3,127	21,5364
13 - 14	115,14	6,816	3,408	23,5304
14 - 15	33,493	0,877	0,62	24,1994
15 - 16	44,039	8,858	4,429	24,9614
16 - 17	55,836	1,570	1,11	25,9274
0 - 17	784,6		144,3	

Ausscheidungen an Hg in 24-Stunden-Kot-Sammelfraktionen bei täglicher Applikation über 14 Tage von 1 ml Merfen-Tinktur (= 412 μg Hg) bei Kaninchen (n = 6) auf 10 cm^2 Wundfläche

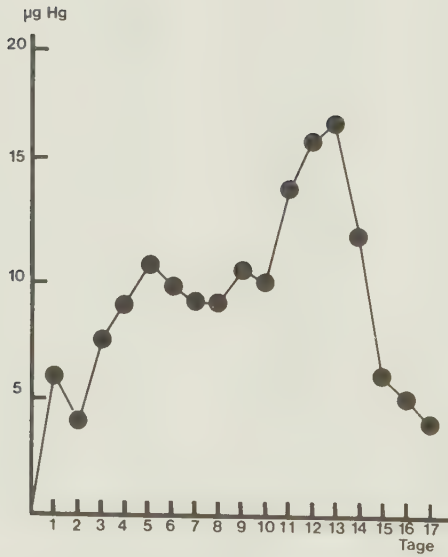


Abbildung 7 : Konzentrationen an Quecksilber in den täglichen Urinausscheidungen von Kaninchen ($n = 6$) bei 14-tägiger Applikation von je 1 ml Merfen-Tinktur ($412 \mu\text{g}$) auf eine 10 cm^2 große Wundfläche

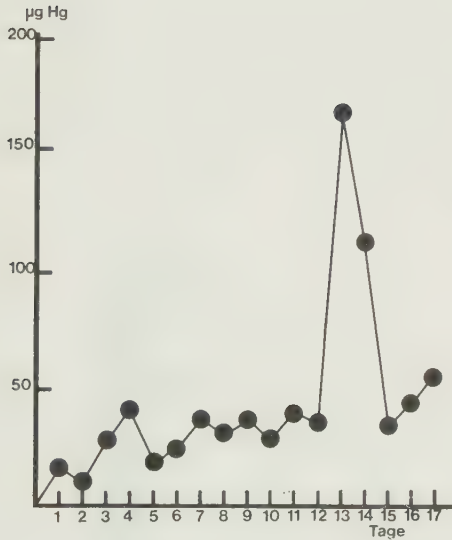


Abbildung 8 : Konzentrationen an Quecksilber in den täglichen KOTAusscheidungen von Kaninchen (n = 6) bei 14-tägiger Applikation von je 1 ml Merfen-Tinktur (412 $\mu\text{g Hg}$) auf eine 10 cm^2 große Wundfläche

Abbildung 9 zeigt eine graphische Darstellung als Summationskurve die über Urin und Kot insgesamt ausgeschiedenen Mengen an Hg in % des applizierten Phenylquecksilberborat. Hier kommt deutlich zum Ausdruck, daß Hg vorwiegend

über den Kot eliminiert wird. Aus dem Anstieg der Kurven geht hervor, daß täglich Hg über die Wundfläche resorbiert wurde, und daß erhöhte Resorptionsraten bis zum 4. Tag und vom 10. - 13. Tag gemessen wurden.

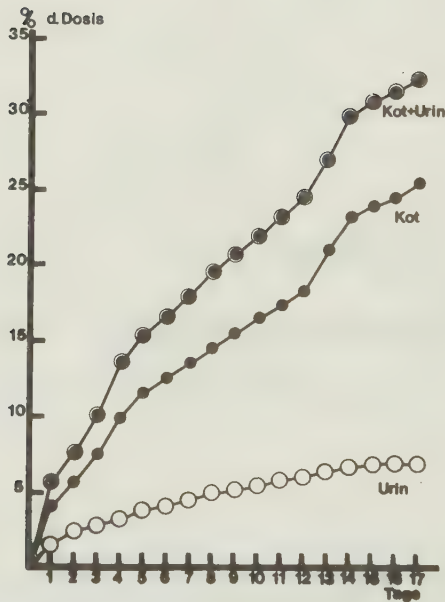


Abbildung 9 : Summation der von Kaninchen (n = 6) über den Urin, den Kot und insgesamt ausgeschiedene Mengen an Quecksilber in Prozent der jeweils applizierten Dosis (täglich 412 μ g Hg in 1 ml Merfen-Tinktur auf 10 cm² Wundfläche)

Die relativen spezifischen Konzentrationen in Prozent (100 % = 1,28 $\mu\text{g Hg}$ / g bzw. ml) sind in Abbildung 10 graphisch dargestellt. Mit 786 % zeigt die Niere die höchste spezifische Quecksilberkonzentration aller Organe, gefolgt von der Leber mit 96,8 %. Die spezifischen Konzentrationen der übrigen analysierten Organe liegen zwischen 35 und 1,66 % und somit um das 2- bis 460-fache höher als im Blut. Hierdurch wird bestätigt, daß aufgrund der hohen Quecksilberanreicherung wie in Versuch I auch hier Nieren und Leber als kritische Organe zu betrachten sind.

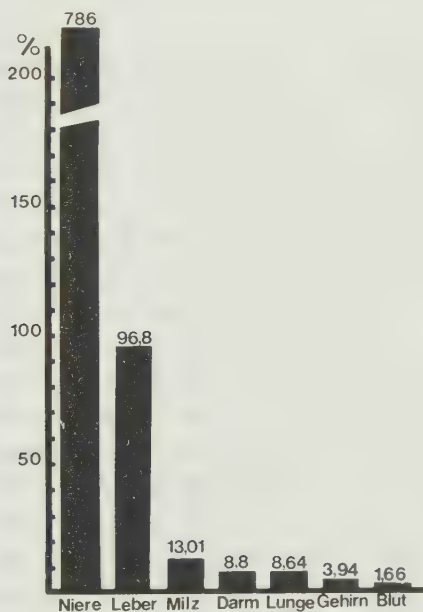


Abb. 10 : Spezifische Konzentration in Prozent relativer spezifischer Aktivität (100 % = 1,28 $\mu\text{g Hg/g}$ bzw. ml) in verschiedenen Organen des Kaninchens 3 Tage nach Absetzen einer 14-tägigen Merfen-Behandlung (täglich 412 $\mu\text{g Hg}$ in 1 ml Merfen-Tinktur auf 10 cm^2 Wundfläche) (Mittelwerte von 9 Tieren)

Die Berechnung der Gesamtkonzentration in den analysierten Organen führt zu folgenden Ergebnissen (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) :

Nieren	79,9	$\pm$	18,1	μ g Hg
Leber	40,2	$\pm$	12,1	" "
Milz	0,25	$\pm$	0,158	" "
Darm	4,4	$\pm$	2,28	" "
Lunge	0,63	$\pm$	0,31	" "
Gehirn	0,15	$\pm$	0,06	" "
Blut (gesamt)	1,79	$\pm$	0,75	" "
Kot	784,6	$\pm$	144,3	" "
Urin	148,3	$\pm$	32,8	" "

Aus den Konzentrationen der analysierten Organe und den in den Ausscheidungen nachgewiesenen Mengen an Hg errechnet sich, daß in Versuch II ca. 19 % der auf der Wundoberfläche in Form von alkoholischer Merfen-Tinktur aufgetragenen Dosis an Hg resorbiert wurden. Berücksichtigt man wiederum die - vorwiegend über den Kot - ausgeschiedene Menge an Hg (ca. 16 % der applizierten Dosis), so ergibt sich, daß ca. 3 % der auf die Wundfläche aufgetragenen Dosis an Hg in den Organen, vorwiegend in Nieren und Leber, retiniert wurden. Nimmt man an, daß im günstigsten Fall die Konzentrationen an Hg in den nicht analysierten Organen (Skelettmuskel, Herz, Knochen, Haut) der des Blutes entsprechen, d.h. daß in diesen Organen keine Anreicherung von Hg erfolgt ist, so errechnet sich eine Gesamtinkorporationsrate von fast 20 % der Dosis an Hg. Das bedeutet, daß noch ca. 80 % der aufgetragenen Menge an Hg auf der Defektnekrose bzw. auf der Wundfläche verblieben sind, die entweder successiv zur Resorption gelangen können oder zusammen mit der sich abstoßenden Nekrosenplatte wieder entfernt werden würden.

V. DISKUSSION

Desinfektionsmittel auf alkoholischer Basis mit organischen Quecksilberverbindungen, wie z.B. Merfen-Tinktur, haben sich wegen ihrer hervorragend desinfizierenden Eigenschaften und aufgrund ihrer großen Wirkungsbreite ausgezeichnet bewährt. Klinische Erfahrungen und zahlreiche Publikationen bestätigen dies. Auch bei der relativ unsterilen Wundbehandlung während unserer Tierexperimente kam es niemals zu eitrig-entzündlichen Prozessen. Die vielfache Anwendung und der zunehmend hohe Verbrauch von Merfen-Tinktur zur Desinfektion auch großflächiger Wunden warfen allerdings die Frage auf, ob dabei möglicherweise eine nachweisbare oder wesentliche Resorption von Quecksilber stattfindet. Die Möglichkeit einer Quecksilberinkorporation wurde bisher wenig beachtet, zumal entsprechende Versuche, wie sie u.a. von FRIBERG u. Mitarb. durchgeführt wurden, eine evtl. Resorption von Hg über die Haut nicht sicher bewiesen. FRIBERG bestätigte zwar aufgrund radiochemischer Untersuchungen mit Quecksilberverbindungen eine gewisse Resorption über normale und spezifisch vorbehandelte Haut von Meerschweinchen, jedoch konnte eine bindende Aussage über die Quantität der Resorption wegen der kurzen Versuchsdauer und der angewandten Methode nicht gemacht werden. Außerdem war bisher angenommen worden, daß das komplexgebundene Quecksilber nicht oder nur teilweise freigesetzt wird, und daß es auf diese Weise nicht zu größeren Inkorporationen von Hg und dadurch bedingten Organschäden kommen würde (12).

Für unsere Untersuchungen an Kaninchen setzten wir der besseren Reproduzierbarkeit wegen keine Verbrennungen, sondern jeweils gleichgroße Hautdefekte durch Excision

des geschorenen Fells. Hierdurch erreichten wir eine sichere Standardisierung der Defekttiefe bis auf die Fascie. Damit fehlen bei unseren Untersuchungen allerdings wesentliche Kriterien der Verbrennungsverletzung, nämlich Entzündungsreaktion im Grenzgebiet der Verbrennung, initiale Exsudationsphase mit entsprechendem Oedem und sofort vorhandener defektdeckender Verbrennungsschorf, wodurch ein regulärer Stoffaustausch nicht oder höchstens nur bedingt hätte stattfinden können (23). Aber auch Hautexcisionen führen rasch zu Nekrosen der dann freiliegenden Zellschichten. So konnte mit Ausnahme des Operationstages, an dem der Hautdefekt noch frisch war, die Defektnekrose als die einer Verbrennung, jedoch ohne Oedem- und Exsudationsphase, simuliert werden.

Es ist insofern natürlich ein Vergleich der Resorption von Quecksilber durch einen Felldefekt beim Kaninchen mit einer möglichen Resorption von Quecksilber durch eine Hautverbrennungsfläche beim Menschen nur unter Zurückstellung einiger Bedenken erlaubt.

Die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen zeigen, daß bei einer Wundfläche von ca. 65 cm^2 und einer gesamtapplizierten Dosis von 18,48 mg Phenylquecksilberborat bzw. 11,55 mg Quecksilber über einen Versuchszeitraum von 14 Tagen etwa 24 % zur Resorption gelangten und ca. 10 % dieser inkorporierten Mengen in den kritischen Organen Nieren und Leber gespeichert wurden. Bei einer Wundfläche von ca. 10 cm^2 und einer applizierten Gesamtdosis von 9,24 mg Phenylquecksilberborat bzw. 5,775 mg Quecksilber wurden mit einer Resorptionsrate von fast 20 % und einer Speicherung von ebenfalls ca. 10 % dieser inkorporierten Menge in den kritischen Organen Nieren und Leber nahezu die gleichen Ergebnisse erzielt. Zwischen beiden Untersuchungsergebnissen ist trotz unterschiedlicher Dosen und unterschiedli-

cher Defektgröße keine statistische Absicherung möglich. Aus den Untersuchungsergebnissen ist zu schließen, daß mindestens ein Viertel der auf die Wundoberfläche aufgetragenen Quecksilbermenge resorbiert wird. Die Ausscheidung des über die Wundfläche aufgenommenen Quecksilbers erfolgt nach unseren Untersuchungen beim Kaninchen vorwiegend über den enterohepatischen Kreislauf via Galle. Daß ein solcher Kreislauf besteht, geht deutlich aus den unterschiedlichen Konzentrationen in Darm und Blut hervor.

Durch die täglich wiederholte Auftragung der Merfen-Tinktur auf den gleichen Hautdefekt kommt es - wie eingangs beschrieben - zu der klinisch an sich wünschenswerten Konzentrationszunahme von Phenylquecksilberborat auf der Defektnekrose im Sinne eines permanenten und sich verstärkenden Desinfektionseffektes. Dieser an sich günstige Effekt ist aber unter Umständen verantwortlich für eine vermehrte Resorption: das Quecksilber, besonders so weit es als organischer Komplex vorliegt, geht bei jeder neuerlichen Auftragung von Merfen-Tinktur teilweise wieder in Lösung und kann so, bedingt durch die erhöhte spezifische Konzentration, bei starker Vaskularisation des Granulationsgewebes im Wunddefekt vermehrt resorbiert werden. Diese Resorption von gelöstem und aufnahmefähigem Quecksilber erfolgt nach den bisherigen Erfahrungen nicht direkt über die Defektnekrose, sondern durch Spalten und Risse der Nekroseplatte, die dadurch entstehen, daß die starre Nekrose, die auf gut verschieblicher Unterlage haftet, dauernder Verformungsspannung ausgesetzt ist. Insbesondere aber erfolgt die Quecksilberresorption über den Ablösungsbereich der Nekrose im Berührungsbereich mit dem gesunden Hautrand. Betrachten wir den gesamten Verlauf während unserer Untersuchungen, so finden wir in den Ausscheidungsanalysen einen deutlichen Anstieg bis zu einem Maximum der Summationskurve, aber

auch der einzelnen Ausscheidungsanalysen in Prozent der applizierten Dosis am 13./14. Tag. Dieser Anstieg ist so zu verstehen, daß nach relativ schneller Verschorfung die Nekroseplatte am 7. Tag zum Teil abgehoben wird oder aufbricht und dadurch der Kontakt des gelösten Quecksilbers zu der sich darunter befindlichen frischgranulierten und capillarisierten Wundfläche hergestellt wird. Die Resorption steigt auch über die nächsten Tage wegen der stetig weiter aufbrechenden Schorfplatte verstärkt an, bis um den 13. Tag ein Maximum durch Abplatzen größerer Schorfflächen erreicht ist. Damit liegt auch eine größere freie Wunde mit einem breiteren Resorptionsfeld vor. Ein entsprechender Anstieg der spezifischen Quecksilberkonzentration des Blutes konnte allerdings deshalb nicht nachgewiesen werden, weil die jeweiligen Blutentnahmen erst 24 Stunden nach der Merfen-Applikation und vor seiner neuerlichen Anwendung erfolgten. Aus dem gleichen Grunde konnte das Resorptionsmaximum des 1. Tages in den Blutanalysen beider Versuchsserien, das bei 2 Stunden lag, nicht reproduziert werden. Gleichzeitig machten wir die Beobachtung, daß die Blutabnahmen zu späteren Zeitpunkten des Versuches wesentlich erschwert waren dadurch, daß die Viskosität des Blutes eingeschränkt war. Das Blut selber erschien dickflüssiger und dunkler. Diese Erscheinung könnte vielleicht durch die steigende Aufnahme von Isopropylalkohol in der Merfen-Tinktur hervorgerufen sein; in Verbindung dazu wäre auch die beobachtete zunehmende Aggressivität der Versuchstiere zu bringen. Da Quecksilber vermutlich an Proteine gebunden im Blut transportiert wird, ist es andererseits denkbar, daß das Quecksilber durch seine spezifische Bindung die Proteine durch eine Art Endaktivierung in ihrer Struktur oder Funktion beeinflusst.

Der praktisch konstante Blutspiegel an Quecksilber im Untersuchungszeitraum unter der Therapie deutet an, daß Quecksilber täglich in etwa gleichen Größenordnungen aufgenommen

werden muß. Dies könnte eine Bestätigung finden in dem deutlich ausgeprägten Plateau der Gesamtausscheidungen, wie auch der einzelnen Urin- und Kotalausscheidungen im Untersuchungszeitraum vom 4. - 10. Tag. Höheres Angebot von Hg wird mit steigenden Quecksilberkonzentrationen lediglich in den Ausscheidungen beantwortet.

Es hat sich gezeigt, daß bei einer Merfen-Dosis von beispielsweise 1 ml, die täglich durch Bepinselung der 10 cm² großen Wundoberfläche aufgebracht wurde, eine relativ hohe Resorptionsrate erfolgt, wenn man allein die Ausscheidungsquoten betrachtet. Ebenso waren bei den beiden Versuchsgruppen die relativen Resorptionsgrößen die gleichen, was aus den relativen spezifischen Konzentrationen im Blut, aber auch der in den Organen hervorgeht. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß in dem von uns angewendeten Konzentrationsbereich die Anreicherungsfaktoren in den kritischen Organen für die Therapie ungefähr vergleichbar wären, und daß direkt proportional zur aufgetragenen Dosis eine Anreicherung in den Geweben unabhängig von der Größe der Wundfläche erfolgt.

Postuliert man unter Berücksichtigung der weiter oben gemachten Einschränkungen, daß die in unseren tierexperimentellen Untersuchungen gefundenen Ergebnisse sich in etwa auf den Menschen übertragen lassen, so muß bei einer sich über Wochen erstreckenden permanenten Desinfektion großflächiger Hautdefekte mit quecksilberhaltigen Mitteln auch an die Gefahr der möglichen Erreichung toxischer Konzentrationen in den kritischen Organen gedacht werden.

Die Forderung, die man aus diesen tierexperimentell erzielten Befunden ableiten kann, wäre, daß eine permanente Desinfektion großflächiger Verbrennungsverletzungen

mit quecksilberhaltigen Präparaten, wie z.B. Merfen-Tinktur, nicht länger als etwa 14 Tage erfolgen sollte. Bis dahin haben sich in der Regel auch alle Verbrennungsnekrosen unter den alternierend hydrotherapeutischen Maßnahmen abgestoßen, so daß dann die Hauttransplantation auf die noch bestehenden restlichen Hautdefekte erfolgen kann.

Bei einer mit Radionukliden ermittelten biologischen Halbwertszeit für das in der Niere fixierte Quecksilber von ca. 40 Tagen (21) liegen über die toxischen Grenzsituationen nur relativ unsichere und streuende Angaben vor. Auch ist noch nicht hinreichend bekannt, ob und nach welcher Applikationsdauer möglicherweise mit vorübergehenden oder bleibenden Schäden zu rechnen ist. Es wäre daher von Interesse, über nuklearmedizinische oder klinisch-chemische Methoden und auch über histologische Untersuchungsbefunde festzustellen, ob und nach welcher Zeit schwerere Organschäden auftreten, um zu verhüten, daß ein Präparat, das sich in seiner Anwendungsmöglichkeit über Jahre gut bewährt hat, nur noch unter Vorbehalt zur Anwendung gelangen darf.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

Desinfektionsmittel auf alkoholischer Basis mit organischem Quecksilberkomplex finden in der Klinik, speziell zur Desinfektion bei großflächigen Hautdefekten, mit Erfolg Anwendung. Ob bei solcher Behandlung die Möglichkeit einer Quecksilberresorption über die Wundfläche besteht, und auf welche Größenordnungen sich diese möglicherweise beläuft, wurde im Tierexperiment zu klären versucht.

In zwei Versuchsserien mit 9 bzw. 6 Kaninchen wurde nach chirurgisch gesetztem Hautdefekt von 65 cm² bzw. 10 cm²

nach täglich einmaliger Bepinselung der Wundfläche mit ^{203}Hg -markierter Merfen-Tinktur (824 bzw. 412 $\mu\text{g Hg/Tag}$) die Resorptionsrate bestimmt. In gleichmäßigen Abständen wurde hierzu Blut entnommen. Kot und Urin wurden in 24-Stunden-Fractionen gesammelt. 3 Tage nach Absetzen der 14 Tage dauernden Therapie wurden die Tiere getötet. Die Konzentration an Quecksilber wurde in Nieren, Leber, Milz, Lunge, Gehirn und Darm durch radiochemische Analyse ermittelt.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Im ersten Versuch (Hautdefekt 65 cm²) wurden während der 14-tägigen Bepinselung mit Merfen-Tinktur ca. 24 % der Quecksilbermenge resorbiert, wovon ca. 16 % über den Kot und 1,25 % über den Urin ausgeschieden wurden.
2. In den kritischen Organen Nieren und Leber wurden ca. 4 % der applizierten Hg-Dosis fixiert, wovon 2/3 auf die Nieren entfallen.
3. Im zweiten Versuch (Hautdefekt 10 cm²) wurden während der 14-tägigen Bepinselung mit Merfen-Tinktur ca. 20 % der Quecksilbermenge resorbiert, wovon ca. 16 % der Dosis vorwiegend über den Kot ausgeschieden wurden; Urinausscheidung etwa 2,7 %.
4. In den kritischen Organen Nieren und Leber wurden ca. 2 % der applizierten Quecksilberdosis fixiert, wovon ebenfalls 2/3 auf die Nieren entfallen.
5. In beiden Versuchen erfolgte die höchste Resorptionsrate an Quecksilber über die Wundfläche bis zum Zeitraum von 2 Stunden p.a.. Die größten Resorptionsraten wurden in der Zeit vom 10. - 13. bzw. 14. Tag der täglichen Merfen-Applikation erreicht, nachdem die vollständige Ablösung der Nekrosenplatte erfolgt und eine frisch granulierende Wunde entstanden war.

6. Aus den spezifischen Konzentrationen im Blut und den Organen geht hervor, daß bei beiden Versuchsgruppen die relativen Resorptionsgrößen die gleichen und die Anreicherungs faktoren in den kritischen Organen ebenfalls vergleichbar sind.
7. Bei höherer Dosis würde also auch die Resorption in entsprechenden Größenordnungen erfolgen und die Anreicherung in den Organen in gleicher Relation ansteigen. Unter diesen Gesichtspunkten muß auf eine mögliche Schädigung von Nieren und Leber nach längerdauernder Anwendung quecksilberhaltiger Desinfektionsmittel insbesondere bei großflächigen, nicht schorf- bzw. nekrosenbedeckten Hautdefekten hingewiesen werden.

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) REITER, A.: Erfahrungen mit dem Hautdesinfizienz Merfen^R in der Chirurgie
Referat Med. Wschr. 7, 491-493 (1951)
- (2) RAUCH, S. u. A. KÖSTLIN: Die optimale Wunddesinfektion
Schweiz. Zschr. Allg. Path. u. Bakt.
Basel-New York, 21, 1-17 (1958)
- (3) REGAMEY, R., I. THOMANN, O. DEDIE: Vergleichende Versuche über die Wirkung von verschiedenen Desinfektionsmitteln unter besonderer Berücksichtigung einheimischer Produkte
Sonderabdruck aus dem ZYMA-JOURNAL, Nr. 4, 82-99 (1943)
- (4) PETRENTZ, W.: Wunddesinfektion bei Sportverletzungen
Sonderdruck aus Leibesübungen-Sportarzt-Erziehung Heft 3-4, März/April 1951
- (5) NAUMANN, P.: Hautdesinfektion aus der Sicht des praktizierenden Chirurgen
Ärztl. Praxis, XIX, Nr. 2, 32-33 (1967)
- (6) BAIERL, W.: Merfen als Harnantiseptikum
Zschr. f. Urolog. Heft 7, Band 47, 434-439 (1954)
- (7) BENKE, A., G. KOTRBA, W. UNGER: Infektionen der Atemwege nach Endotrachealnarkosen, Versuch einer Prophylaxe
Sonderdruck aus "Der Anaesthesist"
Heft 10, Bd. 12, 312-315 (1963)
- (8) GASCHEN, M.: Etude in vitro d'une nouvelle préparation destinée à la désinfection remante des mains
Pathol. et Microbiol. 29, 811-824 (1966)
- (9) ROTHSTEIN, A., A. HAYES, W. BRUTON:
Universität Rochester,
Atomic energy project, 1 (1959)

- (10) FRIBERG, L., E. SKOG, J. E. WAHLBERG:
Acta Dermato-Venerologica 41, 40
(1961)
- (11) HAUSCHILD, R.: Pharmakologie und Grundlagen der
Toxikologie
Thieme-Verlag Leipzig, 3. Aufl.
1961, S. 314 ff.
- (12) MØLLER, K.: Pharmakologie als Theoret. Grundlage
einer ration. Pharmakotherapie,
Verl. Schwabe & Co, Basel, Stuttgart,
5. Aufl. 1966
- (13) SARRE, H. u. J. GAYER: Funktionelle Orthologie und
Pathologie der Nierenausscheidung
Handbuch der Allgem. Pathologie,
Bd. V/2, Springer Verlag Berlin-
Göttingen-Heidelberg, 1959
- (14) FARAH, A. u. R. KRUSE: J. Pharmacol. Exper. Therap.
130, 13 (1960)
- (15) BÜCHNER, F.: Allgemeine Pathologie
Verlag Urban u. Schwarzenberg,
München-Berlin-Wien,
5. Neubearb. und erweiterte Aufl. 1966
- (16) CAFRUNY, E.: Histochemical Demonstration of Mer-
cury in Renal Cells
Proceeding of the First Internat.
Pharmacological Meeting, Vol. 5, 1963
(Univ. of Michigan Medical School)
- (17) ZITA, G.: Nachweis spezifischer und unspezifi-
scher Anreicherung radioaktiven Queck-
silbers in dermatol. Prozessen,
Atompraxis, Heft 1, 1968
- (18) WOLFF, H. P., R. FISCHER: "Quecksilber", Künstliche
radioaktive Isotope in Physiologie,
Diagnostik und Therapie
Bd. 2, Springer Verlag, Berlin-
Göttingen-Heidelberg, 1961
- (19) GIEBISCH, G. and P. J. DORMAN:
Comparative Study of Uptake and
Distribution of ^{203}Hg given as
labelled Chlormerodrin (Neohydrin)
Proc. Soc. exp. Biol. 98, 50-52
(1958)

- (20) THREEFOOT, S.A.: Concentration-time Course in the Plasma of Man of Radiomercury Introduced as a Mercurial Diuretic J. clin. Invest. 28, 661-670 (1949)
- (21) FEINE, U., K. zum WINKEL: Nuklearmedizin, Szintigraphische Diagnostik Verlag Georg Thieme Stuttgart 1969, S. 296
- (22) DUMAS, J.: Les animaux des laboatoire. Collection de l'Institut Pasteur, Paris. Ed. med, Flammarion, 1953
- (23) KOCH, H.: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zur Lokaltherapie großflächiger Verbrennungen Habilitationsschrift, Universität Marburg/Lahn, 1967
- (24) KOCH, H.: Hippokrates 36, 256 (1965)
- (25) KOCH, H.: selecta 12, 1053 (1970)
- (26) KOCH, H.: Therapiewoche 21, 3396 (1971)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Schaumlöffel für die spontan und jederzeit gewährte großzügige Hilfe und seine Anteilnahme am Zustandekommen der Arbeit.

Auch den Mitarbeitern der Abteilung für Experimentelle Nuklearmedizin möchte ich an dieser Stelle danken.

Dem Initiator der Dissertation, Herrn Priv. Doz. Dr. Koch, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, sowie für Hinweise und Anleitungen während der Durchführung vor allem des experimentellen Teiles.

Herr Althaus wies mich freundlicherweise und geduldig in die Technik der Scintillationsmeßplätze ein.

Herr Brosius schließlich übernahm dankenswerterweise Assistenz bei Narkose, operativer Wundsetzung und Tötung wie auch die Betreuung der Versuchstiere.

Lebenslauf

Am 29.11.1943 wurde ich als Sohn des Landwirts Hans v. Schaumann-Werder und seiner Ehefrau Renate v. Schaumann-Werder, geb. v. Altrock in Gut Ganzkow, Krs. Belgard/Pommern, geboren. Nach der Flucht wohnten wir in Grasdorf bei Hannover, wo ich von 1950 bis 1953 die Volksschule besuchte. Von 1953 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Regesbostel, Krs. Harburg. Ab 1955 bis 1960 war ich im Gymnasium Ernestinum in Celle eingeschult und machte dann nach 5 Jahren Internatszeit 1965 mein Abitur im Internat Eichenschule Scheessel, Krs. Rotenburg/Hann.

Mein Studium begann ich im Sommersemester 1965 mit Rechtswissenschaft an der Universität Hamburg, wo ich 3 Semester studierte. Nach einem weiteren Semester Rechtswissenschaft an der Philipps-Universität in Marburg a.d.Lahn studierte ich an derselben Universität Humanmedizin seit dem Sommersemester 1967. Das Vorphysikum bestand ich im Sommer 1968, das Physikum im Sommer 1969. Am 12.1.1973 legte ich, ebenfalls an der Philipps-Universität Marburg, das Staatsexamen ab.

Meine akademischen Lehrer in Marburg/Lahn waren die Professoren und Dozenten

Amon, Beckmann, Berendes, Brück, Buchholz, Dimroth, Dittrich, Dölle, Engelhardt, Exner, Friedrich, Ganz, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Hort, Jacob, Karlson, Koch, Koecke, Koransky, Kühnel, Linneweh, Mahr, Martini, Nultsch, Petry, Pots, Reim, Rodeck, Rohen, Schmitz-Moormann, Schleyer, Siegert, Siess, Straub, Strohmeier, Stuke, Voss, Walcher, Willenbockel.

